

تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

### مناقشة رسالة الماجستير

العنوان

تحوير الدفاعات المضادة للميكروبات في الجهاز الهضمي بواسطة مثبطات الأستيل كولينستراز

للطالب

الريم عبدالعزيز الدلاي المنصوري

المشرف

د. ماريا فرناندز كابيزودو، قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية  
كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

5:00 مساءً

الاثنين، 30 مارس 2020

اونلاين – البلاك بورد

### الملخص

يعد الالتهاب آلية دفاعية مهمة تحمي الجسم من تأثير غزو مسببات الأمراض. ومع ذلك، يجب السيطرة على الاستجابة الالتهابية من أجل تجنب المظاهر الجهازية مع عواقب وخيمة على المضيف. تشير الأدلة المتراكمة إلى أن الاستجابة الالتهابية يتم تنظيمها بإحكام من خلال المسارات المناعية والعصبية. في السابق، أثبتنا أن رفع مستوى الناقل العصبي الأستيل كولين عن طريق الباروكسون، وهو مثبط محدد لا رجعة فيه لأستيل كولينستراز (AChE)، أدى إلى حماية الفئران من عدوى السالمونيلا القاتلة مع ذلك، فإن الباروكسون مركب فوسفور عضوي غير مناسب للاستخدام البشري. في هذه الدراسة، استهدفنا دراسة كفاءة عقار ريفاستغمين، وهو مثبط معتمد من إدارة الأغذية والعقاقير (AChE)، على دفاعات الغشاء المخاطي للفأر في الجهاز الهضمي ضد عدوى السالمونيلا. أثبتنا أن رفع مستوى الناقل العصبي الأستيل كولين عن طريق ريفاستغمين يعزز بقاء الفئران بعد الإصابة البكتيرية عن طريق الفم، وهذا يرتبط مع انخفاض التعداد الجرثومي في الأعضاء الرئيسية، بما في ذلك الكبد والطحال. ومن المثير للاهتمام، أنه بينما انخفض التعداد الجرثومي في الكبد والطحال، كانت البكتيريا أعلى في محتوى الأمعاء والبراز مقارنة بمجموعة الفئران التي لم تأخذ العقار، مما يشير إلى تخلص الجسم من البكتيريا المعززة في الجهاز الهضمي. وأظهر التحليل المورفولوجي للأمعاء الدقيقة أن ريفاستغمين تسبب في تحلل خلايا الكأس وخلايا البانث، وهما خليتان إفرازيتان متخصصتان في المناعة الأولية، وأظهروا زيادة كبيرة في سمك الغشاء المخاطي في هذه الفئران. وكشفت دراسة كيميائية مناعية في الأمعاء أن علاج ريفاستغمين أدى إلى تغييرات طفيفة في الخلايا المناعية الموجودة في (IEL) and (LP). أظهر تحليل مقاييس التدفق المقارن لمختلف كرات الدم البيضاء الموجودة في الجزء من المعزولين من الغشاء المخاطي في الأمعاء (الظهارة وبروبريا الصفيحة) بعد العلاج بالباروكسون أو ريفاستغمين، أن الباروكسون هو الذي تسبب فقط في زيادة عدد سكان CD8+ في بروبريا لامينا. وعلاوة على ذلك، قدمت ظهارة معوية من الفئران المعالجة ريفاستغمين انخفاض في خلايا CD8+ $\gamma$ TCR. تشير هذه النتائج إلى أن التحوير الكولييني الذي يتوسطه ريفاستغمين يزيد من آليات الدفاع الفطرية على مستوى التجويف المعوي، مما يؤخر الانتقال البكتيري من الأمعاء إلى بروبريا الصفيحة والأعضاء الجهازية، مما يؤدي في النهاية إلى تعزيز الحماية الأولية ضد العدوى البكتيرية الفتاكة. ومع ذلك، لتحقيق الحماية الكاملة في هذا النموذج، يبدو أنه من الضروري توظيف خلايا T احتراافية في بروبريا الصفيحة التي يتم تحقيقها فقط بعد العلاج بمثبطات AChE التي لا رجعة فيها مثل الباروكسون. تسلط البيانات الضوء على التفاعلات الحاسمة بين الجهاز العصبي والجهاز المناعي التي تعمل عند واجهة الجهاز الهضمي المخاطية لحماية المضيف من مسببات الأمراض.

كلمات البحث الرئيسية: مثبطات الأستيل كولين استيراز، السالمونيلا، المناعة العصبية، الأمعاء، حاجز الغشاء المخاطي، خلايا الكأس، خلايا البانث، ظهارة الأمعاء، بروبريا لامينا.